



特許協力条約に基づい

WO 9604293A1

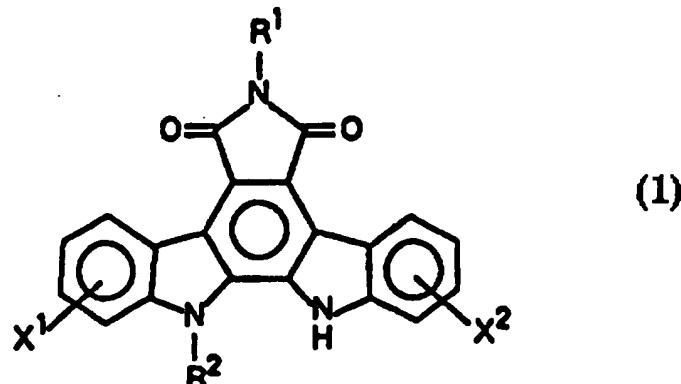
(51) 国際特許分類6 C07H 19/23, C12P 19/38, A61K 31/70		A1	(11) 国際公開番号 WO96/04293
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ		PCT/JP95/01490 1995年7月26日(26.07.95) 特願平6/200110 1994年8月2日(02.08.94) JP	(43) 国際公開日 1996年2月15日(15.02.96)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ	(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)	(添付公開書類 国際調査報告書		
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小尻勝久(KOJIRI, Katsuhisa)[JP/JP] 下川春樹(SHIMOKAWA, Haruki)[JP/JP] 大久保満(OHKUBO, Mitsuru)[JP/JP] 河村健二(KAWAMURA, Kenji)[JP/JP] 近藤久雄(KONDO, Hisao)[JP/JP] 荒川浩治(ARAKAWA, Hiroharu)[JP/JP] 須田寛之(SUDA, Hiroyuki)[JP/JP] 〒300-33 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)			

(54) Title : ANTITUMOR INDOLOPYRROLOCARBAZOLES

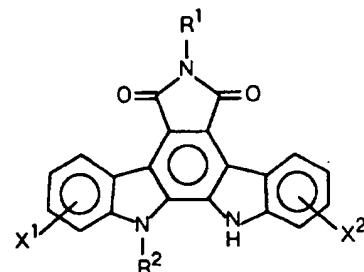
(54) 発明の名称 抗腫瘍性インドロピロロカルバゾール類

(57) Abstract

A compound represented by general formula [1] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, having an excellent antitumor effect, and hence being useful as an antitumor agent, wherein X^1 and X^2 represent each independently hydrogen, halogen, amino, mono(lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, hydroxy, lower alkoxy, aralkoxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, lower alkanoyloxy, or lower alkyl



which may be substituted by one or two hydroxy groups; R^1 represents hydrogen, amino, formylamino, lower alkanoylamino, mono(lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, hydroxy, lower alkoxy, aralkoxy, aralkyl, lower alkylcarbonyl, arylcarbonyl or lower alkyl (wherein the lower alkanoylamino, mono(lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkoxy, aralkoxy, aralkyl, lower alkylcarbonyl, arylcarbonyl and lower alkyl may be substituted by one to five groups selected from among carboxy, carbamoyl, sulfo, amino, cyano, mono(lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, hydroxy, heterocycle which may be substituted by one to three hydroxy groups or by lower alkyl which may be substituted by one to three hydroxy groups, and halogen atoms); and R^2 represents a disaccharide group.



[1]

[式中、X¹及びX²はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイルオキシ基、又は1～2個のヒドロキシ基で置換されてもよい低級アルキル基を示し、R¹は水素原子、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、アラルキル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は低級アルキル基（該低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、アラルキル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基及び低級アルキル基はカルボキシル基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、1～3個のヒドロキシ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換されてもよい低級アルキル基を有してもよい複素環基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～5個の置換基を有してもよい）を示し、R²は二糖基を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関するものである。本発明の化合物は、優れた抗腫瘍効果を有することから医薬の分野において抗腫瘍剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルベニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スードン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	SL	スラヴェニア共和国	TD	チャード
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CCF	中央アフリカ共和国	IT	イタリー	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴー	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	マキシコ	TT	トロコ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ヴィエトナム

明細書

抗腫瘍性インドロピロロカルバゾール類

5

技術分野

本発明は、医薬の分野で有用であり、より具体的には腫瘍細胞の増殖を阻害して抗腫瘍作用を有する新規化合物群、その製造法及びその用途並びに該化合物を製造するために用いる微生物に関するものである。

10

背景技術

15

本発明者らは抗腫瘍性物質の探索研究を行って、微生物代謝産物中に新規な抗腫瘍性物質 BE-13793C (12, 13-ジヒドロ-1, 11-ジヒドロキシ-5H-インドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7 (6H)-ジオン) を見いだし、先の特許出願 (特開平3-20277号) において開示した「ザ・ジャーナル・オブ・アンチビオティクス (J. Antibiotics) 第44巻、723~728頁 (1991年) 参照」。その後、BE-13793Cに化学修飾を加えて、更に優れた抗腫瘍活性を有する化合物を創製することを試み、先の特許出願 (国際公開 WO 91/18003 及び特開平6-128283号) において開示した。

20

先の特許出願 (国際公開 WO 91/18003 及び特開平6-128283号) 「ザ・ジャーナル・オブ・アンチビオティクス (J. Antibiotics) 第45巻、1797~1798頁 (1992年) 参照」において開示したインドロピロロカルバゾール系の化合物は单糖基を有する化合物であるが、本発明は、二糖基を有することを特徴とする優れた抗腫瘍性を示す二糖性インドロピロロカルバゾール誘導体を提供するものである。

25

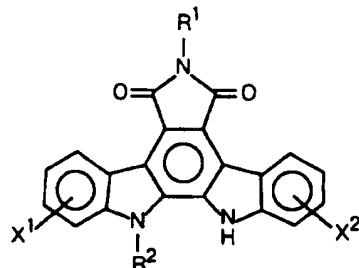
発明の開示

30

本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意研究した結果、インドロピロロカルバゾール化合物に二糖基を導入することにより得た新規化合物が優れた抗腫瘍活性を示すことを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式 [1]

5



[1]

10

15

20

25

[式中、X¹及びX²はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基又は1～2個のヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R¹は水素原子、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、アラルキル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は低級アルキル基（該低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、アラルキル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基及び低級アルキル基はカルボキシル基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、1～3個のヒドロキシ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換されていてもよい低級アルキル基を有していてもよい複素環基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～5個の置換基を有していてもよい）を示し、R²は二糖基を示す] で表される化合物、その製法及び用途に関するものである。

本明細書において使用する「低級」なる語は、この語の付された基又は化合物の炭素数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

低級アルキル基とは炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、

イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

モノ低級アルキルアミノ基とは炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を1個有するアミノ基である。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペシチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

ジ低級アルキルアミノ基とは炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を2個有するアミノ基である。例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、メチルsec-ブチルアミノ基、メチルtert-ブチルアミノ基、メチルペンチルアミノ基、メチルイソペンチルアミノ基、メチルネオペンチルアミノ基、メチルヘキシルアミノ基等が挙げられる。

低級アルコキシ基とは炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基であり、例えば、メチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

アラルコキシ基としては例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基、 β -ナフチルメトキシ基、ナフチルエトキシ基、テトラヒドロナフチルメトキシ基等が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基とは炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

低級アルカノイルオキシ基とは炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のア

5 ルカノイルオキシ基である。例えば、アセチルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、sec-ブチルカルボニルオキシ基、tert-ブチルカルボニルオキシ基、ペンチルカルボニルオキシ基、イソペンチルカルボニルオキシ基、ネオペンチルカルボニルオキシ基、ヘキシルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

10 低級アルカノイルアミノ基とは炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルカノイルアミノ基である。例えば、アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、ブチルカルボニルアミノ基、イソブチルカルボニルアミノ基、sec-ブチルカルボニルアミノ基、tert-ブチルカルボニルアミノ基、ペンチルカルボニルアミノ基、イソペンチルカルボニルアミノ基、ネオペンチルカルボニルアミノ基、ヘキシルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

15 アラルキル基としては例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、 β -ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、テトラヒドロナフチルメチル基等が挙げられる。

20 低級アルキルカルボニル基とは炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を有するカルボニル基である。例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ネオペンチルカルボニル基、ヘキシルカルボニル基等が挙げられる。

25 アリールカルボニル基としては例えばベンゾイル基、 β -ナフチルカルボニル基が挙げられる。

30 複素環基とは硫黄原子、窒素原子及び酸素原子より選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5～6員の複素環基を意味し、例えばフラニル基、ピロリニル基、オキサゾリニル基、イミダゾリニル基、チエニル基、チアゾリニル基等が挙げられる。

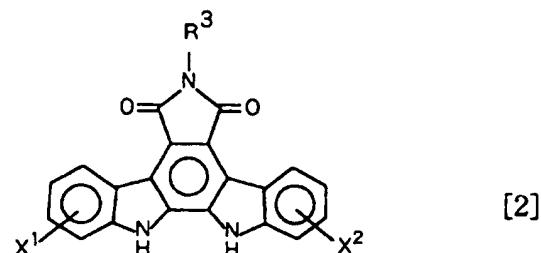
35 ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を意味する。

二糖基とは2個のペントース又はヘキソースがグリコシル結合によって結合した置換基を意味し、これらの単糖基の水酸基は水素原子、低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシ基及びアミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよく、
 5 また酸化されていてもよく、これらの構成糖としては例えばリボース、アラビノース、キシロース、2-デオキシリボース及びこれらのペントースから誘導される糖、例えばアロース、アルトロース、グルコース、マンノース、
 10 グロース、イドース、ガラクトース、タロース及びこれらのヘキソースから誘導される糖を例示することができ、グルコースが好ましく、二糖基としてはマルトシル基、キシロピラノシルリボフラノシル基、グルコピラノシルリボフラノシル基、ラクトピラノシル基、セロビオピラノシル基を例示することができ、マルトシル基が特に好ましい。

次に本発明の化合物の製造法について説明する。

本発明の化合物は微生物を用いて、一般式

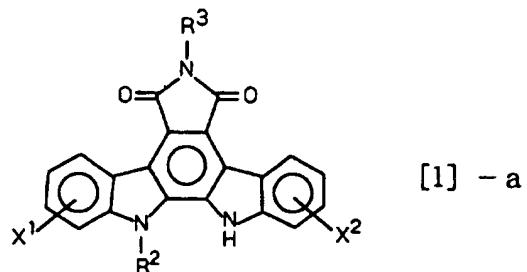
15



20

[式中、R³は水素原子、低級アルキル基、ベンジルオキシメチル基又はアルキル基を示し、X¹及びX²は前記の意味を有する] で表される化合物に二糖基を付加して一般式

25



30

[式中、R³、X¹及びX²は前記の意味を有し、R²は二糖基を示す] で表さ

れる化合物を製造し、次いで必要に応じて後記製造法により、一般式 [1] で表される化合物のうちR'が水素原子以外の化合物に誘導することにより製造することができる。本発明で使用し得る微生物は二糖基を付加することができる微生物であればいずれでも良いが、たとえばサッカロスリクス エアロコロニゲネス (*Saccharothrix aeroacolonigenes*) ATCC 39243株等が使用できる。

化合物 [2] を化合物 [1] - a に変換するに際しては栄養源含有培地に接種して好気的に発育させる。栄養源としては、放線菌の栄養源として公知のものが使用できる。例えば、炭素源としては、市販されているブドウ糖、麦芽糖、デンプン、庶糖、糖蜜又はデキストリンなどが単独又は混合物として用いられる。窒素源としては、市販されている大豆粉、コーンステイプルカーラー、肉エキス、酵母エキス、乾燥酵母、綿実粉、ペプトン、小麦胚芽、魚粉、ミートミール、脱脂米ヌカ、脱脂肉骨粉、無機アンモニウム塩又は硝酸ナトリウムなどが単独又は混合物として用いられる。無機塩としては、市販されている炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、臭化ナトリウム、ホウ酸ナトリウム又は各種リン酸塩などを使用することができる。その他必要に応じて、鉄、マンガン、亜鉛、コバルト、モリブデン酸などの重金属塩を微量添加することもできる。また、発泡の激しい場合には消泡剤として、例えば大豆油又は亜麻仁油などの植物油、オクタデカノールなどの高級アルコール類、各種シリコン化合物などを適宜添加してもよい。これらのもの以外でも、該生産菌が利用し生育に役立つもの、例えば3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸又はホウ酸ナトリウムなどであれば、いずれも使用することができる。

培養方法としては、一般の微生物代謝産物の生産方法と同様に行なえばよく、固体培養でも液体培養でもよい。液体培養の場合は、静置培養、攪拌培養、振とう培養又は通気培養などのいずれを実施してもよいが、特に振盪培養又は深部通気攪拌培養が望ましい。培養温度は20~37°Cが適当であるが、好ましくは25~30°Cである。好ましい培地のpHは4~8の範囲で、培養期間は2日間~20日間、好ましくは4日間~15日間である。培

養物から目的とする一般式 [1] - a で表される化合物を採取するには、微生物の生産する代謝物から採取するのに通常使用される分離手段が適宜利用される。

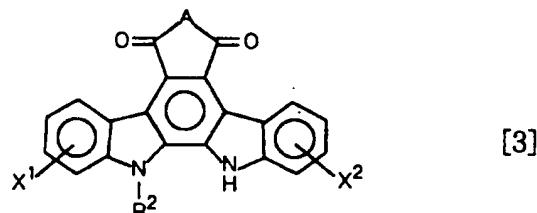
一般式 [1] - a で表される化合物は培養濾液中及び菌体中に存在するので、培養濾液又は菌体より通常の分離手段、例えば溶媒抽出法、イオン交換樹脂法又は吸着もしくは分配クロマトグラフィー法及びゲル濾過法などを単独又は組み合わせて行なうことにより精製できる。

好ましい分離精製の例として次の方法が挙げられる。まず培養液を濾過し、菌体を得る。得られた菌体をメタノール又はアセトンなどの有機溶媒を用いて抽出する。得られた粗抽出物について、シリカゲルクロマトグラフィーなどを行なうことにより、一般式 [1] - a で表される化合物を得ることができる。

本発明の二糖基を付加する能力を有する微生物の変異株は、例えばX線若しくは紫外線などの照射処理、例えばナイトロジェンマスター、アザセリン、亜硝酸、2-アミノプリン若しくはN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (NTG) 等の変異誘起剤による処理、ファージ接触、形質、転換形質導入又は接合などの通常用いられる菌種変換処理方法により二糖基を付加する能力を有する微生物を変異させた微生物である。

本発明の一般式 [1] で表される化合物は一般式 [3]

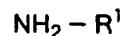
20



25

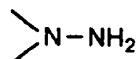
[式中、Aは酸素原子又は- NR^3- を示し、 R^2 、 R^3 、 X^1 及び X^2 は前記の意味を有する] で表される化合物又は存在する官能基が保護されたその誘導体に一般式

30



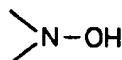
[4]

5 [式中、R'は前記の意味を有する] で表される化合物を反応させ、必要に応じて保護基を除去することにより製造するか、或いは化合物 [3] 又はその官能基保護誘導体にヒドラジンを反応させ、請求項 1 記載の一般式 [1] で表される化合物のうち、R'がアミノ基である化合物を製造し、次いで、この化合物の構造式中、式



10 で表される部分をホルミル化、低級アルカノイル化、アラルキル化、アルキル化するか、或いは化合物 [3] 又はその官能基保護誘導体にヒドロキシリルアミンを反応させ、請求項 1 記載の一般式 [1] で表される化合物のうち、R'がヒドロキシ基である化合物を製造し、次いでこの化合物の構造式中、式

15



で表される部分をアラルキル化又はアルキル化し、更に必要に応じて保護基の除去を行うことにより製造することができる。

一般式 [3] で表される化合物のうち、A が酸素原子である化合物は、A が $-\text{NR}^3-$ である化合物を塩基で処理することにより、例えば実施例 2 の (1) に示す方法によって製造することができる。

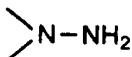
25

化合物 [4] は市販品を用いることができ、また公知の方法で製造することができる。一般式 [3] で表される化合物又はその官能基保護誘導体と一般式 [4] で表される化合物との反応は化学の分野で広く知られたイミド又は酸無水物とヒドラジン、ヒドラジン誘導体、ヒドロキシリルアミン、アルコキシアミン又は低級アルキルアミンとの反応である。この反応は、化合物 [3] に化合物 [4] を無溶媒で直接反応させてよいが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えばテトラヒドロフラン等を反応溶媒として使用してもよい。反応に用いる化合物 [4] の量は化合物 [3] 又はその官能基保護誘導体に対して通常小過剰から大過剰を用いて行うことができるが、無溶媒の場

30

合には10～20当量の過剰量を用いることが好ましい。

反応温度は通常約-50～約50°Cの範囲であり、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の温度を選択することもできる。反応時間は通常30分～約2日間の範囲内であるが必要に応じてこれ以上又はこれ以下の時間を選択することもできる。このようにして得られる一般式〔1〕で表される化合物中の、式



のホルミル化は、アミノ基のホルミル化において通常用いられる方法で行うことができ、例えばギ酸、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド等と加熱するか、又は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒もしくは無溶媒でギ酸と酸無水物との混合物を反応させる方法等により行うことができる。

反応温度はギ酸と酸無水物との混合物でホルミル化する場合は、通常約-5°C～室温の範囲内で行われるが、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の範囲で行うこともでき、また、反応時間は通常10分～約5時間であるが必要に応じてこれ以上又はこれ以下の時間を選択することもできる。

また、低級アルカノイル化は、無溶媒又は適当な溶媒中、対応するアルカン酸ハロゲン化物又は酸無水物を反応させる方法等により行うことができる。

反応温度は、通常約-5°C～溶媒の沸点の範囲内で行われるが、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の範囲で行うこともできる。

酸ハロゲン化物又は酸無水物は、通常、R'がアミノ基である一般式〔1〕の化合物に対して、小過剰量使用されるが、必要に応じてこれ以下又はこれ以上を用いることもできる。反応時間は、通常、約30分間から約2日間である。

R'がアミノ基である一般式〔1〕の化合物のアルキル化反応は、公知の方法、例えばアルキルハライド、アルキルメシレート又はアルキルトシレート等との反応、又はアルデヒド化合物もしくはケトン化合物と縮合、還元反応等により行うことができる。

またR'がアミノ基である一般式〔1〕の化合物のアラルキル化反応は、

アルキル化反応と同様の方法により行うことができる。

同様の方法によって、一般式 [3] で表される化合物のうち A が -NH- である化合物の A をアラルキル化、アルカノイル化、アリールカルボニル化又はアルキル化することができ、請求項 1 記載の一般式 [1] の化合物のうち R¹ がアラルキル基、低級アルカノイル基、アリールカルボニル基又は低級アルキル基である化合物を製造することができる。

官能基の保護及び保護基の除去は、通常化学の分野で広く知られた方法で行うことができる。

また、上記反応の生成物は有機化学の分野における公知の方法、例えば沈殿法、溶媒抽出法、再結晶、クロマトグラフィー法等により精製することができる。

なお、上記の微生物を用いる二糖基を導入する方法に換えて、先の特許出願（国際公開 WO 91/18003）「ザ ジャーナル オブ アンチバイオティクス（J. Antibiotics）第 45 卷、1797～1798 頁（1992 年）参照」において開示したインドロカルバゾールに化学的に各種の単糖基を導入する方法を応用してもインドロカルバゾールに二糖基を導入することができる。即ち、本発明の一般式 [2] で表される化合物又はその官能基が保護された化合物 B- [2] に一般式 [5]

20

 R^2-Z

[5]

[式中、Z は脱離基を示し、R² は前記の意味を有する] で表される化合物又はその官能基が保護された化合物 B- [5] を反応させ、必要に応じて生成物中の保護基を除去することにより達成される。

25

化合物 [2] 又は化合物 B- [2] と化合物 [5] 又は B- [5] との反応は適切な塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。そのような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒又はこれらの溶媒を混合して用いることができる。反応に用いる適切な塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカ

30

リ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属等が挙げられる。

化合物 [2] 又は化合物 B-[2] と化合物 [5] 又は B-[5] との反応に際しては、通常、化合物 [2] 又は化合物 B-[2] 1 モルに対して、化合物 [5] 又は B-[5] は 1~3 モルが用いられるが、必要に応じて化合物 [5] 又は B-[5] はこれ以下又はこれ以上の量を用いることができる。反応に用いる塩基の量は原料化合物に対して等モル又は過剰量が用いられるが、通常は 1~4 モルが用いられる。

反応温度は 0 °C から溶媒の沸点の範囲が用いられるが、通常は 0 °C から 100 °C の間が用いられる。反応時間に特に制限はないが、通常は 30 分から 24 時間の間で行われる。反応を円滑に行わせるため、要すれば窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス気流中で行ってもよい。保護基の導入及び脱離は、化学の分野で常用される方法を用いればよい [グリーン著、プロテクティブ グループス イン オーガニック ケミストリー、ジョン ウィレイ アンド ソンズ (1981 年) (T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981) 参照]。

しかしながら、微生物を用いる製造法は化学的手法で必要とされる保護、脱保護の工程を経ずに効率よく二糖基をインドロカルバゾール化合物に導入することができ、工業的により有利である。

本発明化合物の抗腫瘍作用

本発明の抗腫瘍性物質のマウス実験腫瘍細胞に対する増殖阻止作用を決定するため、試験管内で試験を行なった。マウス白血病細胞 P 388 に対する抗腫瘍作用試験は検体をジメチルスルホキシドに溶解した後ジメチルスルホキシドで逐次希釈してから、牛胎児血清 10 % 含有 RPMI 1640 培地 (20 mM の 2-メルカプトエタノールを含む) に加え検液とした。1 × 10³ 個の腫瘍細胞を含む細胞培養培地 (牛胎児血清 10 % 含有 PRM 11640 培地、20 mM の 2-メルカプトエタノールを含む)

50 ml を 96 穴マイクロプレートに分注し、37°Cで 24 時間、5% CO₂下で培養した後に上記の検液 50 ml を加え、37°Cで 72 時間、5% CO₂下で培養後、MTT 測定法により対照群と比較した。

マウス大腸癌細胞 colo 26 に対する抗腫瘍試験は、検体をジメチルスルホキシドに溶解した後ジメチルスルホキシドで逐次希釈してから、牛胎児血清 10% 含有 RPMI 1640 培地に加え検液とした。1 × 10³ 個の腫瘍細胞を含む細胞培養培地（牛胎児血清 10% 含有 PRM 11640 培地）100 ml を 96 穴マイクロプレートに分注し、37°Cで 24 時間、5% CO₂下で培養した後に上記の検液 100 ml を加え、37°Cで 72 時間、5% CO₂下で培養後、50% トリクロロ酢酸で固定し、0.4% スルホローダミン B で染色後、10 mM トリス液を用いて細胞から色素を抽出した。450 nm を対照波長として 550 nm に於ける吸光度を測定して対照群と比較した。

更に、本発明化合物のヒト癌細胞に対する抗腫瘍活性を試験管内で試験した。細胞は、ヒト肺癌細胞 PC-13 及びヒト胃癌細胞 MKN-45 を使用し、細胞培養用培地は、全ての癌細胞共に牛胎児血清 10% 含有 RPMI 1640 培地を用い、上記のマウス大腸癌細胞 colo 26 に対する抗腫瘍試験と同様の手法を用いて測定した。

その結果、本発明の化合物はマウスおよびヒトの癌細胞に対し、強い増殖阻止活性を示し、50% 増殖阻害濃度 (IC₅₀) は第 1 表の通りであった。

対照化合物としては先の特許出願（国際公開 WO 91/18003）において開示された (12, 13-ジヒドロ-1, 11-ジヒドロキシ-12-(β -D-グルコピラノシリ) -5H-インドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7 (6H)-ジオン) を用いた。

第1表 本発明化合物の抗腫瘍作用 (50 %増殖阻止濃度 (μ M))

物質名	P388	colon 26	PC-13	MKN-45
実施例1の化合物	0.037	—	—	0.22
実施例2の化合物	0.065	—	0.3	0.24
実施例3の化合物	0.064	0.68	0.65	0.25
実施例4の化合物	0.007	0.08	0.30	0.10
実施例5の化合物	0.011	0.14	—	0.21
実施例6の化合物	0.017	0.30	—	0.33
実施例7の化合物	0.002	0.036	0.073	0.044
実施例10の化合物	0.027	0.54	0.55	0.43
実施例11の化合物	0.004	0.074	0.057	0.073
対照化合物	0.1	—	—	—

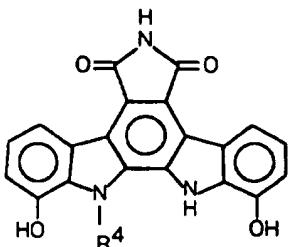
15 本試験の結果、本発明の化合物は制癌効果の指標として常用される
P 388癌細胞に対して対照化合物の単糖基を有する化合物を超える効果を
示した。

したがって、本発明化合物は制癌剤として優れた効果を示す新規な化合物である。

20 以下に実施例および参考例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

実施例 1

式[6]



[6]

〔式中、R⁴はマルトシリル基を意味する〕の化合物の製造法

凍結した菌液 サッカロスリクス・エアロコロニゲネス

(Saccharothrix aerocolonigenes)

ATCC 39243株1mlをグルコース3.0%、ソーヤフラワー1.0%、綿実粕1.0%、および炭酸カルシウム0.3%からなる培地100mlを含む500ml容の三角フラスコ2本に接種し、28°Cで24時間、回転振盪機（毎分220回転）上で培養した。この培養液150mlを培地25Lを含む50L容のタンク1本に接種し、28°Cで48時間、通気（0.5vvm）攪拌（毎分250回転）培養した。更にこの培養液7.2Lをグルコース1.0%、デキストリン6.0%、亜麻仁粕1.5%、粉末酵母0.5%、硫酸第一鉄7水和物0.1%、リン酸二水素アンモニウム0.1%、硫酸アンモニウム0.1%、炭酸カルシウム1.0%からなる培地1.2kLを含む2kL容のタンク1本に接種し、28°Cで通気（0.5vvm）攪拌（毎分250回転）培養した。120時間培養した時点で、BE-13793C粉末の495gを含むテトラヒドロフラン/メタノール（1:2）溶液330mlを添加した。更に同上条件下で24時間培養した時点で、BE-13793C粉末の990gを含むテトラヒドロフラン/メタノール（1:2）溶液660mlを添加し、同上条件下で更に120時間培養した。上記培養液にパーライト100kgを加えて濾過し、得られた菌体を75%メタノールで2回（1kL、1kL）抽出した。メタノール抽出液を約500mlまで濃縮し、析出する沈殿物を濾取した。沈殿物を乾燥し、813.0gの粉末を得た。この粉末400gをシリカゲルのカラムクロマグラフィー（11x110cm、ワコーゲルC-300、和光純薬社製）に付し、ジクロロメタン/メタノール/テトラヒドロフラン/28%アンモニア水溶液（3:1:3:0.2、3:1:3:0、2:2:3:0）で順次洗浄後、メタノール/テトラヒドロフラン/水（7:7:1）で溶出し、目的の化合物を含む分画を濃縮乾固した。これをセファデックスLH-20（9x100cm、ファルマシア社製）のカラムクロマトに付し、メタノールで溶出し、目的の化合物を含む分画を集めて濃縮乾固した。更にシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（2.5x30cm、ワコーゲルC-300、和光純薬社製）に付し、ジクロロメタン/メタノール/テトラヒドロフラン/28%アンモニア水溶液（3:1:3:0.2、2:1:3:

0. 2、1:1:3:0. 2、0. 5:1:3:0. 2、0. 25:1:3:0. 2) で順次溶出し、目的の化合物を含む分画を濃縮乾固した。最後にこれをセファデックス LH-20 (9 x 100 cm、ファルマシア社製) のカラムクロマトに付し、メタノールで溶出し、溶出液を濃縮乾固して目的の表題化合物 15 mgを得た。

性状；橙赤色アモルファス状固体または結晶

旋光度；「 α 」 $^{\text{D}}_5$: +185° (c = 0. 473, DMF)

分子式；C₃₂H₃₁N₃O₁₄

質量分析；HRFAB-MS (m/z) :

計算値 (M) : 681. 1806

実測値 (M) : 681. 1826

¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500 MHz), δ (ppm) :

3. 37 (1H, t, J = 9. 4 Hz), 3. 51 (1H, dd, J = 3. 6, 9. 4 Hz), 3. 71 (1H, t, J = 9. 4 Hz), 3. 78 (1H, dd, J = 5. 2, 11. 6 Hz), 3. 83 (1H, ddd, J = 1. 8, 5. 2, 9. 4 Hz), 3. 90 (1H, t, J = 8. 8 Hz), 3. 94 (1H, dd, J = 1. 8, 11. 6 Hz), 3. 95 (1H, t, J = 8. 8 Hz), 4. 05 (1H, m), 4. 21 (1H, dd, J = 2. 0, 12. 2 Hz), 4. 26 (1H, t, J = 8. 8 Hz), 4. 34 (1H, dd, J = 3. 7, 12. 2 Hz), 5. 38 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 6. 96 (1H, br d, J = 8. 0 Hz), 6. 97 (1H, br d, J = 8. 0 Hz), 7. 12 (1H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 13 (1H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 27 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 56 (1H, br d, J = 8. 0 Hz), 8. 74 (1H, br d, J = 8. 0 Hz)

¹³C-NMRスペクトル (CD₃OD, 125 MHz), δ (ppm) :

61. 9 (t), 62. 7 (t), 71. 5 (d), 73. 8 (d), 74. 2 (d), 75. 0 (d), 75. 1 (d), 78. 8 (d), 80. 0 (d), 80. 5 (d), 86. 8 (d), 103. 3 (d), 113. 0 (d), 114. 8 (d), 117. 7 (d), 117. 9

(d), 119.6 (s), 121.0 (s), 121.8 (s),
 122.3 (d), 122.7 (d), 123.1 (s), 125.1
 (s), 125.8 (s), 131.0 (s), 131.6 (s),
 131.9 (s), 132.5 (s), 144.4 (s), 145.1
 5 (s), 172.5 (s), 172.6 (s)

溶解性：ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランに溶け易く、メタノール、アセトンにやや溶け易く、クロロホルム、ヘキサンに溶けにくい。

酸性、中性、塩基性物質の区別：酸性

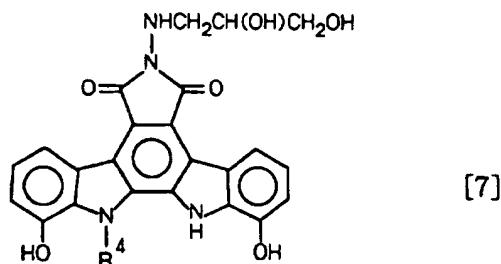
10 R_f 値；0.18 「メルク社製キーゼルゲル 60 F₂₅₄ 使用、展開溶媒：
 トルエン／メタノール／テトラヒドロフラン／28%アンモニア水溶液
 (2:3:6:0.4)」

呈色反応：硫酸反応 陽性

実施例 2

式 [7]

15

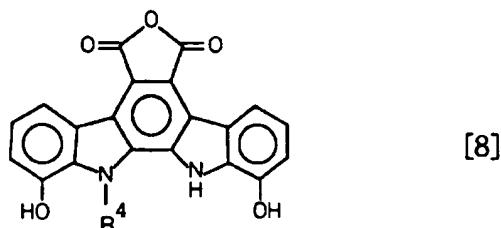


20

〔式中、R⁴はマルトシル基を意味する〕の化合物の製造法

(1) 式 [8]

25



〔式中、R⁴はマルトシル基を意味する〕の化合物の製造

実施例 1において得られた化合物、129mgを2規定水酸化カリウム水溶液4.5mlに溶解し、室温で1.5時間攪拌した後、反応液に2-ブタ

30

ノン 50 ml、食塩で飽和させた 2 規定塩酸 50 ml を加えて分配した。水層を 2-ブタノンで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られる黄褐色固体をメタノールに懸濁させ、ジエチルエーテル、n-ヘキサンを加えた。不溶物を濾取し、表題の化合物、213.6 mgを得た。

R_f 値 : 0.33 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄、展開溶媒 : テトラヒドロフラン : メタノール : n-ヘキサン : キ酸 = 10 : 1.5 : 4 : 0.1)

分子式 : C₃₂H₃₀N₂O₁₅

FAB-MS (m/z) : 682 (M)⁺

¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 300 MHz), δ (ppm) :
3.37 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 3.8, 9.7 Hz), 3.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.72 - 3.98 (5H), 4.06 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J = 2.5, 12.3 Hz), 4.25 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 3.6, 12.2 Hz), 5.37 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.00 (2H, dd, J = 0.9, 7.6 Hz), 7.16 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.9 Hz)

(2) 実施例 2 の (1) において得られた化合物 129 mg と (2S)-3-ヒドロジノ-1,2-プロパンジオール 73 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 8 ml に溶解し、80°Cで 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣にメタノールを加え、不溶物を濾去した後、メタノールを減圧留去した。得られる赤褐色油状物を、セファデックス LH-20 (ジクロロメタン : メタノール : エタノール : 水 = 5 : 2 : 2 : 1) により精製し、表題の化合物 111 mgを得た。

R_f 値 : 0.28 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄、展開溶媒 : テトラヒドロフラン : メタノール : n-ヘキサン : キ酸 = 10 : 2 : 2 : 0.1)

分子式 : C₃₆H₃₈N₄O₁₆

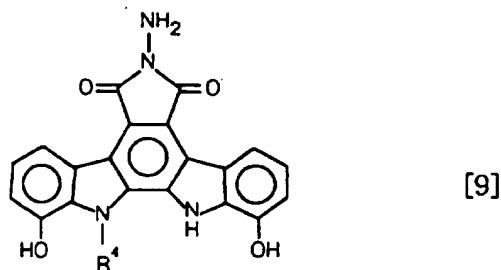
FAB-MS (m/z) : 771 (M+H)⁺

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, 300MHz), δ (ppm) : 2.9-3.2 (3H), 3.35-3.50 (4H), 3.50-3.75 (6H), 3.90 (2H), 4.07 (2H), 4.5-4.6 (2H), 4.62 (1H, d, J =4.3Hz), 4.96-5.03 (2H), 5.04 (1H, d, J =5.0Hz), 5.14 (1H, d, J =3.3Hz), 5.35 (1H), 5.63 (1H), 5.74 (2H), 6.98-7.10 (3H), 7.18 (2H, dt, J =1.1, 7.9Hz), 8.54 (1H, d, J =7.7Hz), 8.70 (1H, d, J =7.9Hz), 10.00 (1H, s), 10.41 (1H, s), 10.82 (1H, brs)

実施例3

式 [9]

15



20

〔式中、R⁴はマルトシル基を意味する〕の化合物の製造法

実施例1において得られた化合物2. 1mgをヒドラジン1水和物40 μ lに溶解し、室温で1時間攪拌した。水1mlを加えてから、濃塩酸でpHを7に調整すると沈殿を生じたので、これを濾取して水洗後、乾燥した。

25

Rf値: 0.34 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒: クロロホルム: メタノール: テトラヒドロフラン=1:1:0.5)

分子式: C₃₂H₃₂N₄O₁₄

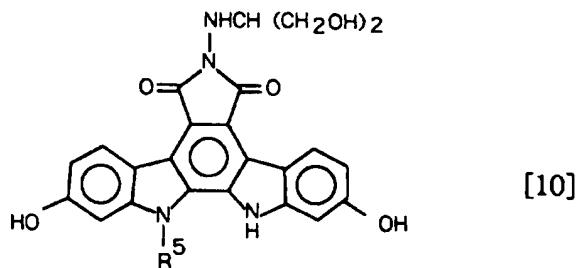
FAB-MS (m/z) : 696 (M)⁺, 719 (M+Na)⁺

実施例4

式 [10]

30

5



〔式中、R⁵はβ-D-キシロピラノシリル-β-D-リボフラノシリル基を意味する〕の化合物の製造法

(1) 2, 10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-β-D-キシロピラノシリル)-2, 3-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシリル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

水酸化カリウム 200 mg 及び硫酸ナトリウム 332 mg をアセトニトリル 4.0 ml に懸濁させ、2, 10-ジベンジルオキシ-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン [参考例 4 参照) 83 mg を加え室温にて 15 分攪拌した。5-O-(2, 3, 4-トリー-O-ベンジル-β-D-キシロピラノシリル)-2, 3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノース 445 mg から HMP T [ヘキサメチルホスホラストリアミド] 及び四塩化炭素によりクロル化されたクロロ糖をアセトニトリル 4.3 ml に溶解して滴下した。室温にて 2 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、4 % 炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル = 15 : 1) を用いて精製し粗固体の 2, 10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2, 3, 4-トリー-O-ベンジル-β-D-キシロピラノシリル)-2, 3-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシリル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 140 mg を得た。

30

R_f 値 : 0. 39

(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) ppm 1.07 (3H, s), 1.62 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.30 (3H, s, N-Me), 3.58 (3H, m), 3.96 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J = 4.8Hz, 6.7Hz), 4.33-4.83 (9H, m), 5.00 (1H, dd, J = 5.1Hz, , 7.2Hz), 5.19 (4H, m), 6.23 (1H, d, J = 4.8Hz, H-1), 7.04-7.54 (29H, m), 9.09 (1H, d, J = 9.0Hz), 9.20 (1H, d, J = 8.4Hz), 10.03 (1H, s, N-H)

(2) 2,10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(β -D-キシロピラノシル)- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

粗固体の2, 10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- β -D-キシロピラノシル)-2, 3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 137mg を無水 THF 3.4ml に溶解し、10% 塩酸メタノール 3.4ml を加え室温 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、4% 重曹水ついで食塩水で洗浄した。乾燥後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル = 3 : 1) で精製した。得られた固体 72mg をメタノール-THF (1 : 1, 6 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 20mg を加え、水素雰囲気下 3 日間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。水及び食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し減圧濃縮した。残渣をメタノール 3 ml に溶解しパラジウム黒を加え水素雰囲気下 4 時間攪拌した。触媒を濾去した後減圧濃縮し 2, 10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(β -D-キシロピラノシル)- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 29mg を得た。

Rf 値: 0.49 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5:2:2:1)

5 1H-NMR (500MHz, DMSO-d6) : ppm 3.07-
 3.22 (6H, m, N-Me, H-2", 3", 5"-a),
 3.37 (1H, m, H-4"), 3.77 (1H, m, H-
 5"-b), 3.92 (1H, m, H-5' -a), 4.18-4.
 29 (4H, m, H-2', 5' -b, 3', 4'), 4.
 10 34 (1H, d, J = 7.3Hz, H-1"), 4.96 (1H,
 d, J = 4.9Hz, 4" -OH), 5.00 (1H, d, J
 = 4.3Hz, 3" -OH), 5.14 (1H, d, J = 4.
 9Hz, 2" -OH), 5.25 (2H, d, J = 5.8Hz,
 2' -OH, 3' -OH), 6.42 (1H, d, J = 5.
 15 8Hz, H-1'), 6.79 (1H, dd, J = 1.8Hz,
 8.4Hz), 6.86 (1H, dd, J = 1.8Hz, 8.
 4Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.24
 (1H, d, J = 1.8Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.
 4Hz), 8.92 (1H, d, J = 8.4Hz), 9.79
 20 (2H, m), 11.36 (1H, s)。

(3) 2,10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(β -D-キシロピラノ
 シル)- β -D-リボフラノシリ]-6-メチルインドロ [2,3-a] ピ
 ロロ [3,4-c] カルバゾール-5,7-ジオン 29mg を 2N 水酸化カ
 リウム水溶液 0.8ml に溶解し、室温にて 40 分攪拌した。反応液に 2N
 25 塩酸 1.6ml を加えて pH = 2 とした後、水で希釈し HP-20 (水) の
 カラムに通過させた。樹脂を水で洗浄した後、メタノールで溶出した。赤色
 フラクションを集めて濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド 1ml に溶
 解し、2-ヒドロジノ-1,3-プロパンジオール [参考例 1 参照] 40
 30 mg のジメチルホルムアミド 0.5ml 溶液を加え室温終夜攪拌した。
 反応液を濃縮後セファデックス LH-20 (クロロホルム-メタノール-エ

タノールー水 = 5 : 2 : 2 : 1) により精製し、表題の化合物 14 mg を得た。

5 Rf 値 : 0.29 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

FABMS (m/z) : [M+H] + = 711

10 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) : ppm 3.49 (4H, m), 3.78 (1H, m, H-5" - a), 3.91 (1H, m, H-5" - b), 4.09 (1H, br), 4.15-4.28 (4H, m), 4.33 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-1"), 4.52 (2H, m), 4.98 (2H, br), 5.30 (1H, br), 5.53 (1H, d, J = 2.4 Hz, N-H), 6.45 (1H, br), 6.79 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.7 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.82 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 9.0 Hz)

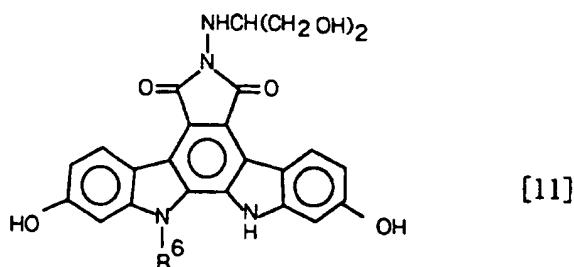
15

20

実施例 5

式 [11]

25



30

〔式中、R⁶は α -D-キシロピラノシリル- β -D-リボフラノシリル基を意味する〕の化合物の製造法

(1) 2, 10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- α -D-キシロピラノシル)-2, 3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

5 水酸化カリウム 60 mg 及び硫酸ナトリウム 200 mg をアセトニトリル 2, 3 ml に懸濁させ、2, 10-ジベンジルオキシ-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 46 mg を加え室温にて 15 分攪拌した。5-O-(2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- α -D-キシロピラノシル)-2, 3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノース 247 mg から HMP T [ヘキサメチルホスホラストリアミド] 及び四塩化炭素によりクロル化されたクロロ糖をアセトニトリル 2 ml に溶解して滴下した。室温にて 2 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、4 % 炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル = 15 : 1) を用いて精製し粗固体 2, 10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- α -D-キシロピラノシル)-2, 3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 84 mg を得た。

20

Rf 値 : 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.19 (3H, s), 1.62 (3H, s), 3.30 (3H, s, N-Me), 3.42-3.52 (3H, m), 4.03-4.17 (2H, m), 4.42-4.86 (10H, m), 5.17 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.04-7.54 (19H, m), 9.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.80 (1H, s, N-H)

(2) 2, 10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-キシロピラノシル)- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

粗固体2, 10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- α -D-キシロピラノシル)-2, 3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン81mgを無水THF 3 ml に溶解し、10%塩酸メタノール1.5 ml を加え室温1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、4%重曹水ついで食塩水で洗浄した。乾燥後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-THF = 3 : 2) で精製した。得られた固体をメタノール 2 ml に溶解し、10%パラジウム炭素20mgを加え、水素雰囲気化3日間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮し、残渣をセファデックスLH-20 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1) で精製し、2, 10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-キシロピラノシル)- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン27mgを得た。

Rf 値: 0.57 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5 : 2 : 2 : 1)

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) : ppm 3.14 (3H, s, N-Me), 3.30-3.52 (5H, m, H-3", 4", 5"), 3.83 (1H, m, H-5' a), 4.03 (1H, m, H-5' b), 4.19 (1H, m, H-3'), 4.30 (2H, m, H-2', 4'), 4.82 (1H, d, J = 3.0Hz, H-1"), 4.87 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 4.8Hz), 5.29 (2H, m), 5.73 (1H, br), 6.47 (1H, d, J = 6.0Hz, H-1'), 6.79 (1H, dd, J = 1.

8 Hz, 8.4 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.56 (1H, s, N-H)

(3) 2,10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-キシロピラノシル)- β -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ [2,3-a] ピロロ [3,4-c] カルバゾール-5,7-ジオン 25 mg を 2 N 水酸化カリウム水溶液 0.8 ml に溶解し、室温にて 40 分攪拌した。反応液に 2 N 塩酸 1.6 ml を加えて pH = 2 とした後、水で希釈し HP-20 のカラムに通過させた。樹脂を水で洗浄した後、メタノールで溶出した。赤色フラクションを集めて濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、2-ヒドロジノ-1,3-プロパンジオール 60 mg の DMF (0.5 ml) 溶液を加え室温終夜攪拌した。反応液を濃縮後セファデックス LH-20 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5:2:2:1) により精製し、表題の化合物 14 mg を得た。

Rf 値 : 0.35 (クロロホルム-メタノール-エタノール-水 = 5:2:2:1)

20

FABMS (m/z) : [M+H] += 711

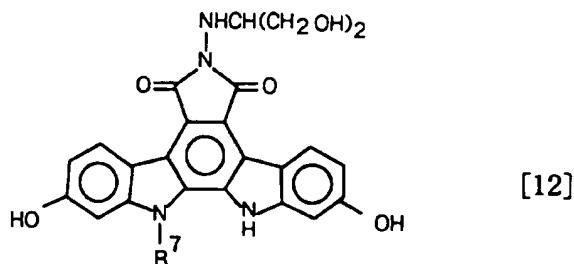
1 H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) : ppm 3.81 (1H, m, H-5a), 4.02 (1H, m, H-5b), 4.17 (1H, m), 4.26 (2H, m), 4.53 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 3.4 Hz, H-1''), 4.88 (1H, m), 4.97 (1H, m), 5.28 (2H, m), 5.54 (1H, d, J = 2.7 Hz, N-H), 6.47 (1H, d, J = 6.3 Hz, H-1'), 6.80 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz), 6.83 (1H, dd,

$J = 2.4\text{ Hz}$, 9.0 Hz), 7.06 (1 H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 7.38 (1 H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 8.82 (1 H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 8.93 (1 H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 9.92 (2 H, br), 11.59 (1 H, s)

5 実施例6

式 [12]

10



〔式中、R'は α -D-グルコピラノシル- α -D-リボフラノシル基を意味する〕の化合物の製造法

15 (1) 2,10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシル)-2,3-O-イソプロピリデン- α -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ[2,3-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾール-5,7-ジオンの製造

20 水酸化カリウム105mg及び硫酸マグネシウム400mgをアセトニトリル8mlに懸濁させ、2,10-ジベンジルオキシ-6-メチルインドロ[2,3-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾール-5,7-ジオン129mgを加え室温にて1時間攪拌した後1-クロロ-5-O-(2,

3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシル)-2,3-O-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース500mgのアセトニトリル溶液6mlを滴下した。室温にて4時間攪拌した後、反応液を1N

25 塩酸50mlに注ぎ込み酢酸エチル200mlで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル=10:1)を用いて精製し粗バルク2,10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシル)

30

— 2, 3-O-イソプロピリデン- α -D-リボフラノシリ] - 6-メチル
インドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] -カルバゾール-5, 7-ジ
オン 240 mgを得た。

5 Rf 値 : 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : ppm 9.70 (1H, s), 9.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97 - 7.50 (35H, m), 6.30 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.22 (2H, s), 5.15 (2H, d, J = 2.7 Hz), 4.91 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.79 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.51 - 4.71 (7H, m), 4.36 (1H, m, J = 11.1 Hz), 4.26 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.99 - 4.12 (4H, m), 3.53 - 3.60 (3H, m), 3.45 (1H, dd, J = 11.1, 3.9 Hz), 3.30 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.21 (3H, s)

(2) 2, 10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-グルコピラノシリ] - α -D-リボフラノシリ] - 6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] -カルバゾール-5, 7-ジオンの製造
2, 10-ジベンジルオキシ-12-[5-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシリ] - 2, 3-O-イソプロピリデン- α -D-リボフラノシリ] - 6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] -カルバゾール-5, 7-ジオン 50 mg をクロロホルム-メタノール (2 : 1) 5 ml に溶解し、パラジウムブラックを触媒量加え、水素雰囲気化 1 時間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン-10% 塩酸-メタノール (10 : 3) 10 ml に溶解して室温にて 2 時間攪拌した。反応液に塩基性炭酸鉛 5 g を加え中和した後、セライト濾過した濾液を濃縮した。残渣をセファデックス LH-20

(メタノール) で精製し 2, 10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-グルコピラノシリル)- α -D-リボフラノシリル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] -カルバゾール-5, 7-ジオン 1.2 mgを得た。(39%)

5

Rf 値: 0.31 (クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=3:1:1)

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) : ppm 11.57
 10 (1H, s), 9.82 (1H, s), 9.78 (1H, s),
 8.93 (1H, d, J=8.4Hz), 8.83 (1H, d,
 J=8.4Hz), 7.40 (1H, s), 7.06 (1H,
 s), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz), 6.80 (1H,
 d, J=8.4Hz), 6.47 (1H, d, J=5.
 15 9Hz), 5.86 (1H, m), 5.26 (2H, d, J=6.2Hz), 4.95 (1H, d, J=5.5Hz), 4.85
 (2H, t, J=4.8Hz), 4.58 (1H, t, J=4.
 8Hz), 4.25-4.34 (2H, m), 4.18 (1H,
 m), 4.05 (1H, dd, J=11.1, 4.8Hz),
 20 3.80 (1H, d, J=11.1Hz), 3.35-3.70
 (6H, m), 3.13 (3H, s)

(3) 2, 10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-グルコピラノシリル)- α -D-リボフラノシリル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] フラノ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

25 2, 10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-グルコピラノシリル)- α -D-リボフラノシリル]-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] -カルバゾール-5, 7-ジオン 2.0 mg を 10% 水酸化カリウム水溶液 1ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2N 塩酸 1.5ml を加えて中和した後、メチルエチルケトン 50ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮することにより粗バルク 2,

30

10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-グルコピラノシル)- α -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ[2,3-a]フラノ[3,4-c]カルバゾール-5, 7-ジオン20mgを得た。

5 Rf値: 0.25 (クロロホルム:メタノール:テトラヒドロフラン=3:1:1)

(4) 2, 10-ジヒドロキシ-12-[5-O-(α -D-グルコピラノシル)- α -D-リボフラノシル]-6-メチルインドロ[2,3-a]フラノ[3,4-c]カルバゾール-5, 7-ジオン20mgをジメチルホルムアミド2mlに溶解し2-ヒドラジノ-1, 3-プロパンジオール20mgを加え室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後残渣をセファデックスLH20(メタノール)により精製し表題の化合物 14mgを得た。
(68%)

15 Rf値: 0.25

(トルエン:アセトニトリル:テトラヒドロフラン:水:酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

FABMS (m/z) : [M+H] += 741

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) : ppm 11.25 (1H, s), 10.03 (1H, s), 9.82 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=8.7Hz), 8.81 (1H, d, J=8.4Hz), 7.42 (1H, d, J=1.8Hz), 7.05 (1H, d, J=1.8Hz), 6.78 (1H, t, J=8.4Hz), 6.77 (2H, d, J=8.7Hz), 6.50 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=2.7Hz), 5.25 (2H, d, J=6.2Hz), 4.85 (1H, d, J=3.6Hz), 4.52 (2H, t, J=4.5Hz), 4.34 (1H, t, J=6.6Hz), 4.26 (1H, d, J=

4. 5 Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 3.6, 6.6$ Hz), 4.05 (2H, dd, $J = 8.4, 10.8$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.56–3.70 (3H, m), 3.30–3.51 (10H, m)

5

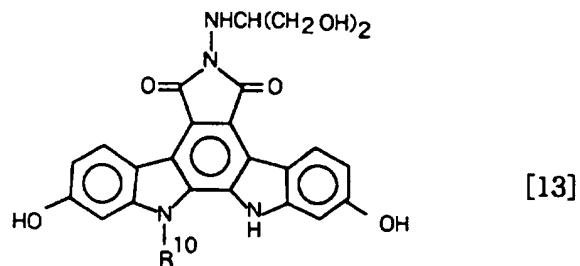
2, 10-ジベンジルオキシ-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン及び1-クロロ-5-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-2, 3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノースを用い実施例6に記載の方法と同様の方法により実施例7の化合物を製造した。

10

実施例7

式 [13]

15



20

〔式中、R¹⁰はβ-D-グルコピラノシリ-β-D-リボフラノシリ基を意味する〕の化合物

Rf 值：

(トルエン:アセトニトリル:テトラヒドロフラン:水:酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

FABMS (m/z) : [M+H] $^+$ \equiv 741

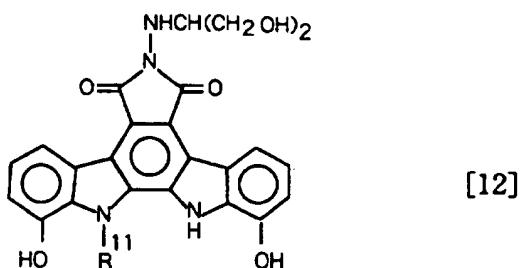
1 H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : ppm 11.32 (1H, s), 9.81 (1H, s), 9.73 (1H, s)

8. 92 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 82 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 23 (1H, d, J = 1. 8 Hz), 7. 21 (1H, d, J = 1. 8 Hz), 6. 86 (1H, dd, J = 1. 8, 9. 0 Hz), 6. 80 (1H, dd, J = 1. 8, 8. 7 Hz), 6. 40 (1H, m), 5. 54 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 5. 26 (1H, d, J = 5. 7 Hz), 5. 17 (1H, d, J = 4. 8 Hz), 5. 12 (1H, d, J = 6. 0 Hz), 4. 75 (1H, t, J = 6. 0 Hz), 4. 51 (1H, m), 4. 35-4. 40 (1H, m), 4. 27 (2H, m), 3. 90-4. 00 (1H, m), 3. 70-3. 80 (1H, m), 3. 50 (1H, m), 3. 25 (1H, m)

実施例8

式 [12]

15



20

〔式中、R¹¹はβ-D-ラクトピラノシリル基を意味する〕の化合物

(1) 1, 11-ジベンジルオキシ-12-(2, 3, 6, 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ピバロイル-β-D-ラクトピラノシリル)-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

1, 11-ジベンジルオキシ-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 100 mg、酸化銀 840 mg 及びモレキュラーシーブ 200 mg をトルエン 8 ml に懸濁させ、0. 5 時間加熱還流した後 1-クロロ-2, 3, 6, 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ピバロイル-D-ラクトピラノシド 1. 25 g

25

30

のトルエン溶液 2 m l を滴下した。2 時間攪拌した後、反応液をセライト濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン-酢酸エチル= 10 : 1) を用いて精製し 1, 11-ジベンジルオキシ-12- (2, 3, 6, 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ピバロイル- β -D-ラクトピラノシル) -6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 4.5 mgを得た。

Rf 値 : 0.70 (ヘキサン-酢酸エチル= 2 : 1)

(2) 1, 11-ジヒドロキシ-12- (2, 3, 6, 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ピバロイル- β -D-ラクトピラノシル) -6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

1, 11-ジベンジルオキシ-12- (2, 3, 6, 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ピバロイル- β -D-ラクトピラノシル) -6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 4.5 mg を THF 5 m l に溶解し、パラジウムブラックを触媒量加え、水素雰囲気化 3 日間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮し 1, 11-ジヒドロキシ-12- (2, 3, 6, 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ピバロイル- β -D-ラクトピラノシル) -6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの粗バルク 2.0 mgを得た。

Rf 値 : 0.50 (ヘキサン-酢酸エチル= 1 : 1)

(3) 1, 11-ジヒドロキシ-12- (β -D-ラクトピラノシル) -6-メチルインドロ [2, 3-a] フラノ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

化合物 1, 11-ジヒドロキシ-12- (2, 3, 6, 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ピバロイル- β -D-ラクトピラノシル) -6-

メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7
 ジオン 2.0 mg をメタノール 5 ml に溶解し 10% 水酸化カリウム水溶液
 5 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 2 N 塩酸 5 ml を加えて中
 和した後、酢酸エチル 300 ml で抽出した。有機層を水ついで飽和食塩水
 5 ml で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をセファデックス LH-20 を用いて展開し
 メタノールで溶出し 1, 11-ジヒドロキシ-12-(β -D-ラクトピラ
 ノシル)-6-メチルインドロ [2, 3-a] フラノ [3, 4-c] カルバ
 ゾール-5, 7-ジオン 7.0 mg 得た。

10 R_f 値: 0.39 (クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン = 2 :
 1 : 1)

4) 1, 11-ジヒドロキシ-12-(β -D-ラクトピラノシル)-6-
 メチルインドロ [2, 3-a] フラノ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7
 15 ジオン 7.0 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し 2-ヒドラジ
 ノ-1, 3-プロパンジオール 4.3 mg を加え 80°C にて 1.5 時間攪拌
 した。反応液を濃縮後残渣をセファデックス LH-20 を用いて展開しメタ
 ノールで溶出し表題の化合物 1.3 mg を得た。

20 FABMS (m/z) : [M+H]⁺ = 771

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : ppm 10.84
 (1H, s), 10.40 (1H, brs), 10.03 (1H,
 brs), 8.74 (1H, d, J = 13.2 Hz), 8.58
 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.19 (2H, t, J =
 25 7.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01
 (2H, dd, J = 7.8, 13.2 Hz), 5.58 (1H,
 d, J = 2.4 Hz), 5.45 (1H, brs), 5.27
 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.09 (1H, d, J = 5.
 4 Hz), 4.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.86
 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.64 (2H, m), 4.

5.6 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.14 (3H, m), 3.85-3.92 (2H, m), 3.08-3.70 (12H, m)

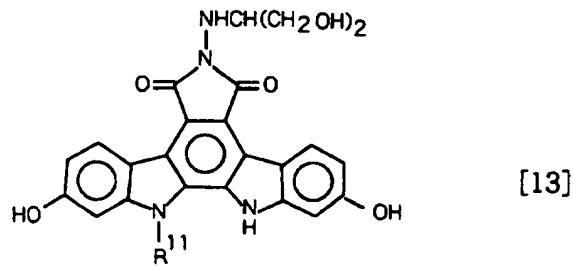
5 2,10-ジベンジルオキシ-6-メチルインドロ [2,3-a] ピロロ [3,4-c] カルバゾール-5,7-ジオン及び1-クロロ-2,3,6,2',3',4',6' -ヘプタ-0-ピバロイル-D-ラクトピラノシドを用い実施例8に記載の方法と同様の方法により実施例9の化合物を製造した。

10

実施例9

式 [13]

15



〔式中、R¹¹はβ-D-ラクトピラノシル基を意味する〕の化合物

20

Rf値: 0.02 (トルエン-アセトニトリル-THF-水-酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

FABMS (m/z) : [M+H]⁺ = 771

25

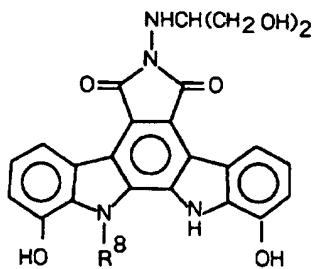
1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : ppm 11.20 (1H, s), 9.77 (2H, br), 8.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.82 (2H, m), 6.09 (1H, d,

J = 9. 0 Hz), 5. 98 (1H, t, J = 4. 3 Hz),
 5. 54 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 5. 25 (1H, d,
 J = 4. 2 Hz), 5. 11 (1H, d, J = 5. 7 Hz), 4.
 88 (1H, s), 4. 86 (1H, d, J = 6. 6 Hz),
 5 4. 60 (2H, t, J = 4. 2 Hz), 4. 55 (2H, t,
 J = 5. 1 Hz), 4. 44 (1H, d, J = 6. 9 Hz), 4.
 27 (1H, dd, J = 4. 3, 8. 1 Hz), 4. 15 (1H,
 m), 3. 97 - 4. 08 (2H, m), 3. 65 - 3. 80
 (4H, m), 3. 15 - 3. 58 (9H, m)

10 実施例 10

式 [14]

15



[14]

〔式中、R⁸はβ-D-マルトピラノシリル基を意味する〕の化合物

(1) 1, 11-ジベンジルオキシ-12-(2, 3, 6, 2', 3',
 20 4', 6' -ヘプタ-O-ベンジル-β-D-マルトピラノシリル)-6-メ
 チルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-
 ジオンの製造

水酸化カリウム 1. 4 g 及び硫酸マグネシウム 5. 0 g をアセトニトリル
 100m1 に懸濁させ、化合物 1, 11-ジベンジルオキシ-6-メチル
 25 インドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオ
 ン 1. 7 g を加え室温にて 1 時間攪拌した後 1-クロロー (2, 3, 6,
 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ベンジル-β-D-マルトピラノ-
 4. 5 g のアセトニトリル溶液 70m1 を滴下した。室温にて一晩攪拌
 した後、反応液を 1 N 塩酸 300m1 に注ぎ込み酢酸エチル 600m1 で抽
 30 出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩

水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（トルエン-酢酸エチル=30:1）を用いて精製し粗バルク1, 11-ジベンジルオキシ-12-(2, 3, 6, 2', 3', 4', 6'-ヘプタ-O-ベンジル- β -D-マルトピラノシル)-6-メチルインドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7-ジオン2. 1 gを得た。

Rf 値: 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)

(2) 1, 11-ジヒドロキシ-12- β -D-マルトピラノシル-6-メチルインドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7-ジオンの製造

1, 11-ジベンジルオキシ-12-(2, 3, 6, 2', 3', 4', 6'-ヘプタ-O-ベンジル- β -D-マルトピラノシル)-6-メチルインドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7-ジオン2. 1 gをクロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン(2:1:1)200 mlに溶解し、パラジウムブラックを触媒量加え、水素雰囲気化4時間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮し、残渣をセファデックスLH-20(メタノール)で精製し1, 11-ジヒドロキシ-12- β -D-マルトピラノシル-6-メチルインドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7-ジオン936 mgを得た。(44%)

Rf 値: 0.45 (クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=2:1:1)

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): ppm 10.81 (1H, s), 10.36 (1H, s), 9.95 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.73 (1H, s), 5.61 (1H, d, J=6.

0 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.05 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.97 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.54 (1H, t, J = 3.6 Hz), 4.15 (2H, m), 3.90 (2H, m), 3.71 (4H, m), 3.60 (1H, m), 3.42 (3H, m), 3.15 (3H, s)

(3) 1,11-ジヒドロキシ-12- β -D-マルトピラノシル-6-メチルインドロ [2,3-a] フラノ [3,4-c] カルバゾール-5,7-ジオンの製造

1,11-ジヒドロキシ-12- β -D-マルトピラノシル-6-メチルインドロ [2,3-a] ピロロ [3,4-c] カルバゾール-5,7-ジオン 936mg を 10% 水酸化カリウム水溶液 30ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2N 塩酸 30ml を加えて中和した後、メチルエチルケトン 800ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し、残渣をセファデックス LH-20 (メタノール) で精製し 1,11-ジヒドロキシ-12- β -D-マルトピラノシル-6-メチルインドロ [2,3-a] フラノ [3,4-c] カルバゾール-5,7-ジオン 780mg を得た。(85%)

Rf 値 : 0.47 (クロロホルム : メタノール : テトラヒドロフラン = 2 : 1 : 1)

20 1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) : ppm 11.03 (1H, s), 10.53 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.76 (1H, s), 5.61 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.32 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.14 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.10 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.98 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.54 (1H, t, J = 3.6 Hz), 4.09 (3H, q, J = 4.5 Hz), 3.95 (2H,

m), 3.72 (3H, m), 3.60 (1H, m), 3.30-3.41 (3H, m)

5 (4) 1, 11-ジヒドロキシ-12- β -D-マルトピラノシル-6-メチルインドロ [2, 3-a] フラノ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン 1.0 mg を DMF 1 ml に溶解し 2-ヒドラジノ-1, 3-プロパンジオール 1.0 mg を加え 室温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後 残渣を セファデックス LH 20 (メタノール) により 精製し 表題の化合物 8.0 mg を 得た。 (76%)

10 R_f 値: 0.30

(トルエン:アセトニトリル:テトラヒドロフラン:水:酢酸 = 2:4:2:0.5:0.1)

FABMS (m/z) : [M+H]⁺ = 771

15

1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : ppm 10.83 (1H, s), 9.80-10.10 (2H, br), 8.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.73 (1H, s), 5.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.58 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.03 (1H, m), 4.96 (3H, q, J = 4.8 Hz), 4.54 (4H, t, J = 4.0 Hz), 4.05-4.07 (3H, m), 3.90-3.94 (3H, m), 3.70 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.45-3.61 (5H, m), 3.18 (1H, m)

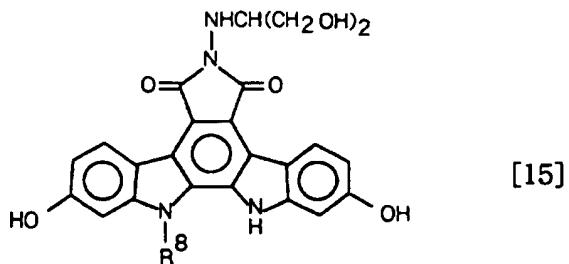
20
25
30

2, 10-ジベンジルオキシ-6-メチルインドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-5, 7-ジオン及び1-クロロ-2, 3, 6, 2', 3', 4', 6' -ヘプタ-O-ベンジル- β -D-マルトピラノースを用い実施例10に記載の方法と同様の方法により実施例11の化合物
5 を製造した。

実施例11

式 [15]

10



15

〔式中、R⁸は β -D-マルトピラノシリル基を意味する〕の化合物

Rf 値 : 0.25

(トルエン:アセトニトリル:テトラヒドロフラン:水:酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

20

FABMS (m/z) : [M+H]⁺ = 7711H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : ppm 11.17 (1H, s), 9.78 (2H, br), 8.87 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.79 (1H, d, J = 8.7Hz),

25 7.18 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.8Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.2, 8.7Hz), 6.80 (1H, dd, J = 1.8, 8.7Hz),

6.06 (1H, d, J = 9.0Hz), 5.91 (1H, t, J = 3.6Hz), 5.72 (1H, d, J = 2.7Hz), 5.

30 7.0 (1H, d, J = 6.3Hz), 5.50 (1H, d, J =

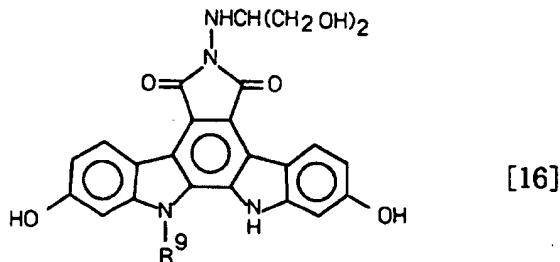
2. 7 Hz), 5.21 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.05 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.97 (2H, dd, J = 5.4, 7.2 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.53 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 2.1, 9.9 Hz), 4.05-4.11 (3H, m), 3.70-3.87 (3H, m), 3.42-3.65 (10H, m)

1,11-ジベンジルオキシ-6-メチルインドロ [2,3-a] ピロロ [3,4-c] カルバゾール-5,7-ジオン及び1-クロロ-2,3,6,2',3',4',6' -ヘプタ-O-ベンジル- β -D-セロビオピラノースを用い実施例10に記載の方法と同様の方法により実施例12の化合物を製造した。

15 実施例12

式 [16]

20



〔式中、R⁹は β -D-セロビオピラノシリル基を意味する〕の化合物

25

Rf 値 : 0.05

(トルエン:アセトニトリル:テトラヒドロフラン:水:酢酸=2:4:2:0.5:0.1)

FABMS (m/z) : [M+H]⁺ = 771

30

1 H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : ppm 10.82
 (1 H, s), 10.37 (1 H, br), 9.96 (1 H,
 br), 8.70 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 8.54
 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (2 H, dd,
 5 J = 8.0, 8.0 Hz), 7.09 (1 H, d,
 J = 8.8 Hz), 7.01 (2 H, dd,
 J = 7.9, 7.9 Hz), 5.58
 (1 H, d, J = 3.3 Hz), 5.39 (1 H, d,
 J = 4.5 Hz), 5.39 (1 H, br), 5.08 (2 H, t,
 J = 4.2 Hz), 5.03 (1 H, d,
 J = 5.3 Hz), 4.93
 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 4.55 (2 H, dd,
 J = 4.9, 4.9 Hz), 4.36 (1 H, d,
 J = 7.5 Hz), 4.12 (2 H, br), 3.89 (2 H, br), 3.67—
 3.71 (2 H, m), 3.39—3.60 (6 H, m), 3.
 18—3.34 (3 H, m), 3.05—3.15 (3 H, m)

15 参考例 1

式 : H₂NNHCH (CH₂OH)₂ (17)

で表される化合物の製造。

(1) ジヒドロキシアセトン二量体 10.0g、カルバジン酸 tert-ブチルエステル
 20 14.7g をエタノール 500ml に溶解し、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧
 濃縮し、残渣を酢酸エチルより再結晶させ、2-(tert-ブチルオキシカルボニル)
 ヒドラゾノ-1,3-プロパンジオールを 18.67g 無色固体として得た。

25 1 H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 1.49
 (9 H, s), 3.92 (2 H, d, J = 5.2 Hz), 4.24
 (2 H, d, J = 5.0 Hz), 4.88 (1 H, t, J = 5.

8 Hz), 5.61 (1 H, t, J = 5.1 Hz), 9.98
 (1 H, br s)

(2) 2-(tert-ブチルオキシカルボニル) ヒドラゾノ-1,3-プロパンジオール
 30 5.00g を 0°C 下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 50ml を加えた後、室温で 0.5
 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸 25ml を室温で加え、1.5 時間加熱還流し
 た。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をダウエックス 50W × 4 の H⁺ タイ

ブに吸着させ、水洗した後、0.5規定アンモニア水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、得られる油状物を、IRC-50のNH₄⁺タイプに吸着させ水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、2-ヒドラジノ-1,3-プロパンジオール2.26gを無色固体として得た。

5 FAB-MS (m/z) : 107 (M + H)⁺

¹H-NMR (200MHz,CD₃OD), δ (ppm) : 2.78 (1H,m), 3.50-3.75 (4H,m)

参考例2

式: NH₂NHCH₂CH(OH)CH₂OH

で表される化合物の製造。

10 (1) DL-グリセルアルデヒド二量体6.73g、カルバジン酸tert-ブチルエステル9.87gを95%エタノール50mlに溶解し、室温で15時間攪拌した後、60°Cで30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルより再結晶させ、(2SR)-3-(tert-ブチルオキシカルボニル)ヒドrazノ-1,2-プロパンジオールを13.7g無色固体として得た。

R_f 値: 0.49 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒; ジクロロメタン:メタノール=10:2)

20 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 1.41 (9H, s), 3.39 (2H, m), 3.93 (1H, m), 4.65 (1H, t, J=5.8Hz), 5.11 (1H, d, J=5.0Hz), 7.16 (1H, d, J=6.0Hz), 10.52 (1H, brs)

25 (2) (2SR)-3-(tert-ブチルオキシカルボニル)ヒドrazノ-1,2-プロパンジオール12.6gに室温下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体52mlを加えた後、室温で10分攪拌した。反応液に6規定塩酸26mlを室温で加え、100°Cで15分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をダウエックス50W×4のH⁺タイプに吸着させ、水洗した後、0.5規定アンモニア水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、得られる油状物を、IRC-50のNH₄⁺タイプに吸着させ、水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、(2SR)-3-ヒドラジノ-1,2-プロパンジオール2.2gを無色固体として得た。

Rf 値 : 0.33 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒; n-ブタノール:酢酸:水 = 5:2:1)

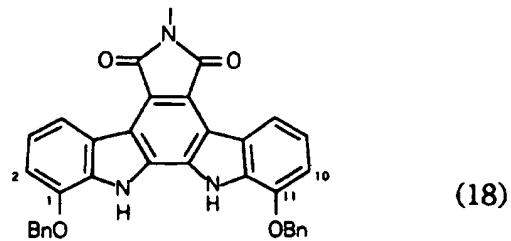
FAB-MS (m/z) : 107 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 2.51 (1H, dd, J = 7.3, 12.1 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 4.3, 12.1 Hz), 3.28 (2H, m), 3.56 (1H, m)

参考例3

式:

10

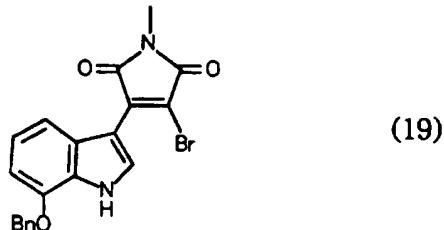


15

(式中、Bn はベンジル基を示す。以下、同じ。) で表される化合物の製造。

(1) 式:

20



で表される化合物の製造。

25

7-ベンジルオキシンドール 15 g を THF 150 ml に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド (1M: THF 溶液) 161.3 ml を加え窒素雰囲気下 0°C で 30 分間攪拌した後、2,3-ジブロモ-N-メチルマレイミド 18.1 g の THF 溶液 180 ml を 10 分かけて滴下した。

30

滴下終了後、0°C にて 0.5 時間攪拌した後、反応液を 2 N 塩酸 1 L に注ぎ込み、酢酸エチル 2 L で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣を酢酸エチル-ヘキサンを用いて再結晶することにより目的化合物 (19) 26.9 g を得た。(収率:

97%)

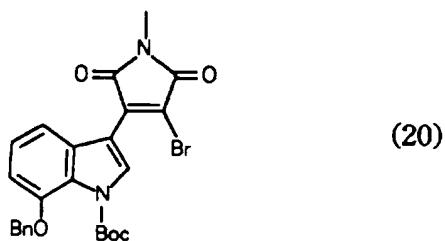
HRMS (m/z) : found 410.0273, calcd 410.0248 [C₂₀H₁₆N₂O₅Brとして]

IR (KBr) : cm⁻¹ 1705, 1628, 1576, 1433,
5 1383, 1259, 1247, 1076, 762, 739

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.03 (1H, br s), 7.94 (1H, d, J = 3.0Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.30 - 7.53 (5H, m), 7.15 (1H, t, J = 8.0Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.0Hz), 5.22 (2H, s), 3.16 (3H, s)

(2) 式 :

15



(式中、Bocはtert-ブトキカルボニル基を示す。以下、同じ。) で表される化合物の製造。

20 参考例3の(1)で得られた化合物(19)29g、二炭酸ジ-tert-ブチル169g及び4-N,N-ジメチルアミノピリジン136mgをTHF 200mlに溶解し室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)を用いて精製し、さらにクロロホルム-酢酸エチル-ヘキサンを用いて再結晶し目的化合物(20)32.9gを得た。(収率: 92%)

IR (KBr) : cm⁻¹ 1765, 1712, 1438, 1369, 1261, 1228, 1149, 739

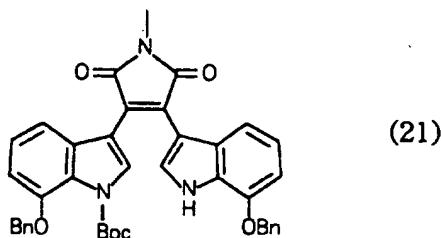
HRMS (m/z) : found 510.0815, calcd 510.0790 [C₂₅H₂₃N₂O₅Brとして]

30 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.04 (1H,

s), 7.20-7.62 (7H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.23 (2H, s), 3.18 (3H, s), 1.53 (9H, s)

(3) 式:

5



10 で表される化合物の製造。

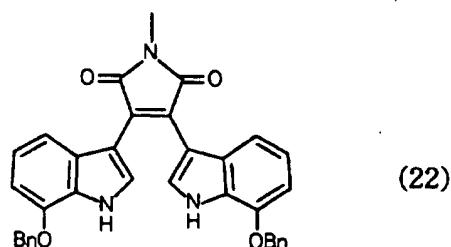
7-ベンジルオキシンドール 107.2mg を THF 3ml に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド (1M : THF 溶液) 0.48ml を加え窒素雰囲気下 0°C で 15 分間攪拌した後、参考例 3 の (2) で得た化合物 (20) 102.2mg の THF 溶液 2ml を 20 分かけて滴下した。滴下終了後、室温にて 0.5 時間攪拌した後、反応液を 2N 塩酸 10mL に注ぎ込み、酢酸エチル 30mL で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) を用いて精製し、目的化合物 (21) 112.7mg を得た。(収率: 86 %)

20 HRMS (m/z) : found 653.2529, calcd 653.2526 [C₄₀H₃₅N₃O₆として]

IR (KBr) : cm⁻¹ 1759, 1734, 1579, 1498, 1430, 1261, 1217, 1149, 752, 733

1H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.78 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.29-7.52 (10H, m), 6.58-6.82 (6H, m), 5.17 (2H, s), 5.15 (2H, s), 3.19 (3H, s), 1.53 (9H, s)

(4) 式:



5

で表される化合物の製造。

参考例3の(3)で得られた化合物(21)69mgをメチルアミン(40%メタノール溶液)1mlに溶解し、室温にて10分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンを用いて再結晶し目的の化合物(22)55.2mgを得た。(95%)

10

HRMS (m/z) : found 553.1982, calcd 553.2002 [C₃₅H₂₇N₃O₄として]

IR (KBr) : cm⁻¹ 1691, 1577, 1531, 1423, 1384, 1259, 1083, 752, 715, 694

15

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.73 (2H, brs), 7.69 (2H, d, J = 2.1Hz), 7.30-7.49 (10H, m), 6.60-6.75 (6H, m), 5.16 (4H, s), 3.17 (3H, s)

20

(5) 参照例3の(4)で得られた化合物(22)30mg及びトリフルオロ酢酸パラジウム49.9mgを加え90°Cにて0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-2N塩酸で分配し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をセファデックスLH-20を用いて展開しメタノールで溶出し表題化合物(18)14.6mgを得た。(収率: 49%)

25

HRMS (m/z) : found 551.1839, calcd 551.1845 [C₃₅H₂₅N₃O₄として]

IR (KBr) : cm⁻¹ 1742, 1695, 1684, 1577, 1406, 1377, 1251, 1103, 776, 737, 696

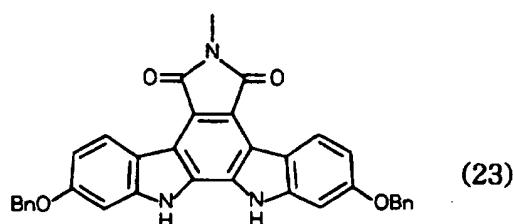
30

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 11.67

(2 H, s), 8.52 - 8.55 (2 H, m), 7.62
 (4 H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.46 (4 H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.40 (2 H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.23 - 7.28 (4 H, m), 5.37 (4 H, s), 3.30 (3 H, s)

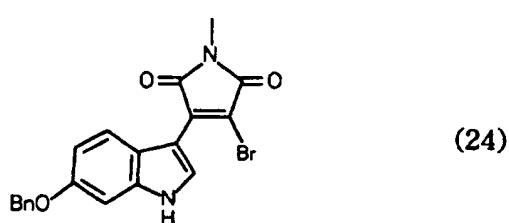
5 参考例 4

式：



で表される化合物の製造。

(1) 式：



20 で表される化合物の製造。

6-ベンジルオキシンドール 284 g を THF 3 L に溶解し、リチウム
 ヘキサメチルジシラジド (1 M : THF 溶液) 2.7 L を加え窒素雰囲気下
 -10°C で 45 分間攪拌した後、2,3-ジブロモ-N-メチルマレイミド
 340 g の THF 溶液 3 L を 1 時間かけて滴下した。

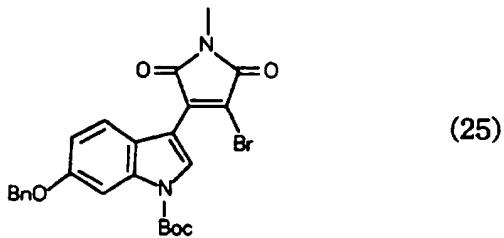
25 滴下終了後、0°C にて 15 分間攪拌した後、反応液を 2 N 塩酸 10 L に注ぎ
 込み、酢酸エチル 30 L で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶
 液ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣をメタノールを用いて再結
 晶することにより目的化合物 (24) 482 g を得た。 (収率: 93%)

HRMS (m/z) : found 410.0292, calcd 410.0266 [C₂₀H₁₆N₂O₃Br として]

IR (KBr) : cm^{-1} 3330, 3318, 1762, 1701,
1606, 1511, 1450, 1165,
1135, 1041, 794

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ ppm 8.60 (1H, b r s), 7.96 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 7.33 - 7.47 (5H, m), 7.00 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 5.13 (2H, s), 3.16 (3H, s)

(2) 式 :



15

で表される化合物の製造。

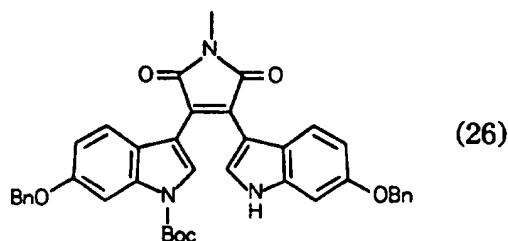
参考例4の(1)で得られた化合物(24)1.00g、二炭酸ジ-tert-ブチル637mg及び4-N,N-ジメチルアミノピリジン3mgをTHF 200mlに溶解し室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンを用いて再結晶し目的化合物(25)1.18gを得た。(収率: 96%)

IR (KBr) : cm^{-1} 1740, 1714, 1614, 1527, 1487, 1443, 1373, 1227, 1153
HRMS (m/z) : found 510.0771, calcd 510.0791 [C₂₆H₂₃N₂O₅Brとして]

30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ ppm 8.10 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.34 - 7.50 (5H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 2.3, 8.5\text{ Hz}$), 5.16 (2H, s), 3.18 (3H, s), 1.68 (9H, s)

(3) 式：



で表される化合物の製造。

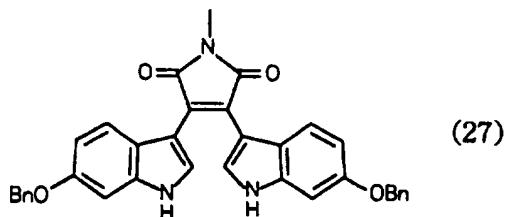
6-ベンジルオキシンドール 218. 4 mg を THF 20 mL に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド (1 M: THF 溶液) 2. 35 mL を加え窒素雰囲気下 0°C で 15 分間攪拌した後、参考例 4 の (2) で得られた化合物 (25) 500 mg の THF 溶液 10 mL を 10 分かけて滴下した。滴下終了後、室温にて 0. 5 時間攪拌した後、反応液を 2 N 塩酸 100 mL に注ぎ込み、酢酸エチル 400 mL で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し残渣をトルエン-ヘキサンを用いて再結晶し目的化合物 (26) 580 mg を得た。(収率: 91%)

HRMS (m/z) : found 653. 2556, calcd 653. 2526 [C₄₀H₃₅N₃O₆として]

IR (KBr) : cm⁻¹ 1740, 1701, 1646, 1623, 1543, 1445, 1155

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8. 41 (1H, br s), 7. 97 (1H, s), 7. 84 (1H, br s), 7. 68 (1H, br s), 7. 16-7. 43 (10H, m), 6. 98 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 6. 85 (1H, br s), 6. 74 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 6. 58 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 6. 52 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 5. 05 (2H, s), 5. 02 (2H, s), 3. 19 (3H, s), 1. 67 (9H, s)

(4) 式：



5

で表される化合物の製造。

参考例4の(3)で得られた化合物(26)100mgをメチルアミン(40%メタノール溶液)10mlに溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、残渣をジクロロメタン-アセトニ-ヘキサンを用いて再結晶し目的の化合物(27)68.6mを得た。(収率:84%)

HRMS (m/z) : found 553.1982, calcd 553.2002 [C₃₅H₂₂N₂O₄として]
 IR (KBr) : cm⁻¹ 3419, 3350, 1759, 1697, 1620, 1533, 1454, 1383, 1292, 1167
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 11.48 (2H, s), 7.62 (2H, s), 7.28-7.45 (10H, m), 6.95 (2H, d, J=1.2Hz), 6.70 (2H, d, J=8.7Hz), 6.39 (2H, dd, J=1.2, 8.7Hz), 5.04 (4H, s), 3.03 (3H, s)

(5) 参考例4の(4)で得られた化合物(27)1.01g及び2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン456.1mgをトルエン50mlに溶解110°Cにて40分間攪拌した。反応液を室温に戻した後不溶物を濾過しメタノール30mlで洗浄した。残渣をジメチルスルフォキシド-ジクロロメタン-メタノールを用いて再結晶し表題化合物(23)981mgを得た。(収率:98%)

HRMS (m/z) : found 551.1829, calcd 551.1845 [C₃₅H₂₂N₂O₄として]
 IR (KBr) : cm⁻¹ 3257, 1740, 1675, 1620, 1571, 1402, 1246, 1178

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 11.46
(2H, s), 8.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53
(4H, d, 8.5 Hz), 7.35-7.44 (8H, m),
7.02 (2H, dd, 8.5, 0.8 Hz), 5.25 (4H,
s), 3.13 (3H, s)

産業上の利用可能性

本発明の化合物はマウス及びヒトの癌細胞に対し顕著な増殖阻止作用を示す。従って、本発明の化合物はヒトをはじめとする哺乳動物の抗腫瘍剤として有用である。

10

15

20

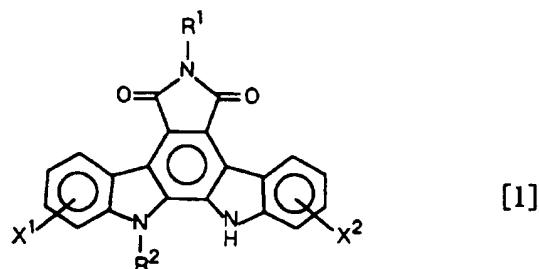
25

30

請求の範囲

(1) 一般式

5



[式中、X¹及びX²はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、
 モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級
 アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニ
 ル基、低級アルカノイルオキシ基、又は1～2個のヒドロキシ基で置換され
 ていてもよい低級アルキル基を示し、R¹は水素原子、アミノ基、ホルミル
 アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級
 15 アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、ア
 ラルキル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は低級アル
 キル基（該低級アルカノイルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低
 級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、アラルキル基、
 20 低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基及び低級アルキル基はカル
 ボキシル基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノ低級
 アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、1～3個のヒ
 ドロキシ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換されていてもよい低級
 アルキル基を有していてもよい複素環基及びハロゲン原子からなる群より選
 25 ばれる1～5個の置換基を有していてもよい）を示し、R²は二糖基を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2) X¹及びX²がヒドロキシ基であり、R¹が水素原子、アミノ基、ホル
 ミルアミノ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換された低級アルキル
 アミノ基であり、R²がマルトシル基であることを特徴とする請求項1記載
 の化合物。

30 (3) X¹及びX²がヒドロキシ基であり、R¹が水素原子、アミノ基、ホル

ミルアミノ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換された低級アルキルアミノ基であり、R²がキシロピラノシルリボフラノシル基であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

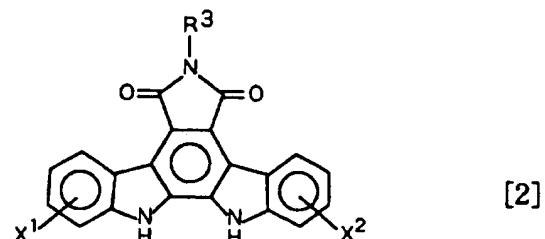
(4) X¹及びX²がヒドロキシ基であり、R¹が水素原子、アミノ基、ホルミルアミノ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換された低級アルキルアミノ基であり、R²がグルコピラノシル基であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

(5) X¹及びX²がヒドロキシ基であり、R¹が水素原子、アミノ基、ホルミルアミノ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換された低級アルキルアミノ基であり、R²がリボフラノシル基であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

(6) X¹及びX²がヒドロキシ基であり、R¹が水素原子、アミノ基、ホルミルアミノ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換された低級アルキルアミノ基であり、R²がラクトピラノシル基であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

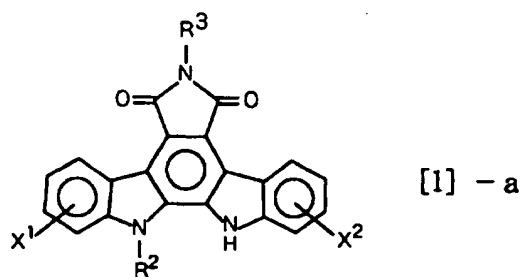
(7) X¹及びX²がヒドロキシ基であり、R¹が水素原子、アミノ基、ホルミルアミノ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換された低級アルキルアミノ基であり、R²がセロビオピラノシル基であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

(8) 一般式



〔式中、R³は水素原子、低級アルキル基、ベンジルオキシメチル基又はアルキル基を示し、X¹、X²は前記の意味を有する〕で表される化合物を、この化合物に二糖基を付加する能力を有する微生物と培養し、その培養物から一般式

5



[式中、R³、X¹及びX²は前記の意味を有し、R²は二糖基を示す] で表される化合物の製造法。

10 (9) X¹及びX²がヒドロキシ基であり、R³が水素原子、アミノ基又は1～3個のヒドロキシ基によって置換された低級アルキルアミノ基である請求項8記載の製造法。

(10) 二糖基を付加する能力を有する微生物が、サッカロスリクス属に属する微生物又はその変異株であることを特徴とする、請求項8又は9記載の製造法。

15 (11) 二糖基を付加する能力を有する微生物が、サッカロスリクス エアロコロニゲネス (S a c c h a r o t h r i x a e r o c o l o n i g e n e s) ATCC 39243株又はその変異株であることを特徴とする、請求項8又は9の製造法。

20 (12) 請求項1～7のいずれか一の請求項に記載の化合物を有効成分とすることを特徴とする抗腫瘍剤。

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07H19/23, C12P19/38, A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07H19/23, C12P19/38, A61K31/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE, WPI/L

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-128283, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), May 10, 1994 (10. 05. 94) & EP, 545195, A & CA, 2083534, A	1 - 12
A	JP, 6-296494, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), October 25, 1994 (25. 10. 94) & EP, 602597, A & US, 5437996, A	1 - 12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search October 11, 1995 (11. 10. 95)	Date of mailing of the international search report November 14, 1995 (14. 11. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int C6 C07H19/23, C12P19/38, A61K31/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int C6 C07H19/23, C12P19/38, A61K31/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE, WPI/L

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-128283, A(萬有製薬株式会社), 10. 5月. 1994 (10. 05. 94) &EP, 545195, A&OA, 2083534, A	1-12
A	JP, 6-296494, A(萬有製薬株式会社), 25. 10月. 1994 (25. 10. 94) &EP, 602597, A&US, 5437996, A	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の
 後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 11. 10. 95	国際調査報告の発送日 14.11.95
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 谷 口 博 電話番号 03-3581-1101 内線 3448 4 B 7 4 3 2